

Biologisk behandling av inflammatorisk tarmsykdom ved Aker Universitetssykehus

Effekt av TNF- α -hemmeren adalimumab

Prosjektoppgave
Profesjonsstudiet i medisin
Universitetet i Oslo



Av:
Silje Hovland Kopke da Fonseca
Linh Anh Nguyen
kull V05
11. semester våren 2010

Veileder:
Avdelingsoverlege dr. med. Jørgen Jahnsen
Medisinsk avdeling
Aker universitetssykehus

Innhold

1. Abstract	3
2. Innledning	3
2.1 Inflammatorisk tarmsykdom	4
2.1.1 Crohns sykdom	5
2.1.2 Ulcerøs kolitt	6
2.2 Behandling	7
2.2.1 Farmakologisk behandling	7
2.2.2 Kirurgisk behandling	11
2.2.3 Diett	11
2.2.4 Røyking	11
2.2.5 Psykologisk intervensjon	12
3. Metoder	12
3.1 Studiepopulasjon	12
3.2 Datainnhenting og databehandling	12
3.3 Kriterier for behandlingsoppstart	12
3.4 Opplæring og behandlingsprosedyre ved Aker universitetssykehus	13
3.5 Behandlingsregimer	13
3.6 Vurdering av sykdomsaktivitet	14
4. Resultater	14
4.1 Demografi	15
4.1.1 Crohns sykdom	15
4.1.2 Ulcerøs kolitt	15
4.2 Behandling	16
4.2.1 Crohns sykdom	16
4.2.2 Ulcerøs kolitt	16
4.3 Bivirkninger	16
4.3.1 Crohns sykdom	16
4.3.2 Ulcerøs kolitt	17
4.4 Effekt	17
4.4.1 Crohns sykdom	17
4.4.2 Ulcerøs kolitt	19
5. Diskusjon	20
5.1 Metoder	20
5.2 Resultater	21
5.2.1 Demografi	21
5.2.2 Behandling	22
5.2.3 Bivirkninger	22
5.2.4 Effekt	23
5.3 Konklusjon	24
6. Kildehenvisninger	24

1. Abstract

The intention of this retrospective study is evaluation of the effect of the TNF α inhibitor adalimumab in patients with inflammatory bowel disease (IBD) treated at Aker University Hospital. The patient data were extracted from electronic patient charts. All patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) treated with at least one injection of adalimumab, were included.

A total of 58 patients were included; 51 CD patients and 7 UC patients. In the CD group a reduction of CRP was observed, but this was not significantly altered ($p=0,071$). In the UC group significant changes of CRP were absent. In the CD group, significant alterations of calprotectin values were first observed after 6 months of treatment ($p=0,001$). There were no significant alterations of calprotectin values at any time in the UC group.

The Harvey Bradshaw Index, used in clinical evaluation of CD, was significantly reduced after 3 weeks of treatment with adalimumab ($p<0,001$). 76,5% of the patients in the CD group were satisfied with the treatment versus 57,1% of the patients in the UC group. No adverse events were observed.

The results suggest that the effect of adalimumab in treatment of IBD is uncertain. Adalimumab seems to be more efficient in patients with CD than in patients with UC. Additionally, it seems that at least 6 months of treatment is needed to achieve satisfactory effect. To clearly establish the effect of adalimumab, prospective studies comparing the intervention group with a control group, are needed.

2. Innledning

Biologisk behandling av inflammatorisk tarmsykdom (IBD) med tumor nekrose faktor alfa (TNF- α)-hemmere ble introdusert for et drøyt tiår siden. Denne typen behandling er et stort fremskritt, men er svært kostbar. Derfor er det viktig å vurdere effekten av denne behandlingen også med tanke på kostnader for samfunnet.

Patofysiologien bak IBD dreier seg i stor grad om en ubalanse mellom pro- og anti-inflammatoriske cytokiner. I denne prosessen er blant annet TNF- α regnet som en viktig proinflammatorisk mediator [1]. Adalimumab (Humira®) er en av flere TNF- α -hemmere, som benyttes i behandlingen av IBD. Adalimumab som behandling for Crohns sykdom ble godkjent i USA i februar 2007 [2]. I Norge ble adalimumab godkjent for behandling av Crohns sykdom i juni 2007. Foreløpig er medikamentet ikke godkjent for ulcerøs kolitt. Andre TNF- α -hemmere er infliximab (Remicade®), certolizumab pegol (Cimzia®), etanercept (Enbrel®) og golimumab (Simponi®).

Denne oppgaven tar sikte på å vurdere effekten av adalimumab hos pasienter med IBD behandlet på Aker universitetssykehus. Resultatet av registreringene skal rapporteres til klinikkledelsen ved sykehuset når arbeidet er utført.

2.1 Inflammatorisk tarmsykdom

IBD omfatter Crohns sykdom (CD) og ulcerøs kolitt (UC). Begge sykdommene er kroniske og har et svingende forløp preget av perioder med forverringer og remisjoner.

IBD er en utbredt sykdom, og insidensen og prevalensen synes å være økende. I Norge er insidensen ca. 21 per 100 000 per år, og prevalensen er omtrent 400-500 per 100 000 innbyggere. Sykdommen debutterer som oftest hos unge voksne (15-40 år), og forløpet varierer mellom mildt, moderat og alvorlig. IBD medfører ofte redusert livskvalitet og innskrenket evne til å arbeide. Et stort antall av CD-pasientene er uføretrygdet 5-10 år etter sykdomsdebut.

Pasientene plages som oftest av magesmerter, diaré, blodige avføringer, vekttap og nedsatt allmenntilstand. Det er ingen gullstandard for å diagnostisere IBD, og diagnosen stilles hos de fleste utifra en kombinasjon av klinisk bilde og endoskopi med biopsi og histologi. Andre undersøkelser som kan støtte diagnosen er laboratorieverdier, radiologiske undersøkelser, samt eksklusjon av andre potensielle årsaker til symptomene [6]. Differensialdiagnoser kan være infeksiose diaréer, irritabel tarmsyndrom, medikamentindusert slimhinneaffeksjon, malabsorpsjonstilstander (cøliaki, laktoseintoleranse), malignitet og andre typer kolitter.

Gjennom flere år har det vært spekulert i etiologien og patogenesen bak IBD, men ingen klar årsak har blitt identifisert. Derimot peker akkumulert evidens i retning av at IBD er et resultat av en overdreven inflammatorisk respons på intestinale mikrober hos et genetisk mottakelig individ. Forsøk på å identifisere en spesifikk infeksjon som kritisk ledd i patogenesen for CD har ikke ført frem. I forlengelsen av dette ble det fremsatt en alternativ forklaring om at CD skyldes en overskytende inflammatorisk respons i tarmslimhinnen på grunn av flere ulike enteriske patogener, eller en defekt nedregulering av den mukosale immunresponsen. Sistnevnte forklaring støttes av en nyere kohortstudie, som har vist at den relative risikoen for å utvikle CD er større hos individer det første året etter gjennomgått gastroenteritt [1, 3].

Den inflammatoriske responsen i tarmslimhinnen hos pasienter med CD er dominert av økt produksjon av Th1-cytokinene interferon- γ og TNF- α og av Th17-cytokinet interleukin 17. Ved UC er det vanligvis en økning av Th2-cytokiner og interleukin 17. Interleukin 23-pathway er viktig for funksjonen av Th17-celler. Polymorfisme av flere gener involvert i denne pathway og i Th17-cellefunksjonen har blitt knyttet til både Crohns sykdom og ulcerøs kolitt [3].

Opphopning av sykdomstilfeller i familier og tvillingstudier viser at genetiske faktorer spiller en viktig rolle i utviklingen av IBD. Observasjoner viser at begge sykdommene kan forekomme i én og samme familie, og dette kan tyde på genetisk samvariasjon mellom de to [3].

Sigarettøyking affiserer disse sykdommene ulikt. Røyking øker risikoen for å utvikle CD, og røykere tenderer til å ha et mer alvorlig forløp av sykdommen. Derimot er ikke-røykere og tidligere røykere mer utsatt for å få UC [3].

Ekstraintestinale manifestasjoner ses ikke sjelden ved IBD og påvirker primært ledd, hud, øyne og galleveier. På et gitt tidspunkt har 6-47% av IBD-populasjonen ekstraintestinale manifestasjoner. Ca. 20-35% får på et bestemt tidspunkt leddsymptomer; disse består i perifer artritt og aksiale artropatier (sacroiliitt og progressiv ankyloserende spondylitt). Dermatologiske manifestasjoner ses i form av erythema nodosum, pyoderma gangrenosum (hos henholdsvis 3-20% og 1-2 % av IBD-populasjonen) og aftøs stomatitt (20-30 % av CD-

pasientene og 10% av UC-pasientene). Av alle IBD-pasienter får 2-10% oftalmologiske plager som episkleritt (særlig ved CD), skleritt, iridocyklitt og uveitt. Av hepatologiske manifestasjoner ses primær skleroserende kolangitt hos 2,4-7,5% (hyppigst ved UC) og kolelithiasis hos omtrent 10% av IBD-pasientene. Anemi er den hyppigste systemiske komplikasjonen og ses hos en tredjedel av pasientene. Osteoporose er vurdert som mulig ekstraintestinal manifestasjon, men det er uklart om bentapet skyldes sykdommen eller behandlingen av denne [5].

2.1.1 Crohns sykdom

CD rammer ca. 7 per 100 000 per år i Norge. Insidensen er høyest i aldersgruppen 20-30 år. 10-15% får diagnosen tidligere enn dette. Man regner med at 100-200 per 100 000 innbyggere i Norge til enhver tid er rammet av sykdommen [1,4].

I flere studier er det rapportert geografisk variasjon i insidens, og det er vist at individer i Nord-Europa og Nord-Amerika har større risiko for å utvikle sykdommen. I Nord-Amerika varierer insidensen fra 3,6 til 15,6 tilfeller per 100 000 personår og i Europa fra 0,7 til 9,8 tilfeller per 100 000 personår. I Asia, Sør-Afrika og Latin-Amerika er insidensen betraktelig lavere, henholdsvis 0,5-4,2 tilfeller, 0,3-2,6 tilfeller og 0-0,03 tilfeller per 100 000 personår. Populasjonsstudier som har tatt for seg forskjellene i insidens mellom kaukasiere og asiater bosatt i Storbritannia, viser at forskjellene blir mindre over tid [1]. Dette kan tyde på at miljøfaktorer har en viss betydning for utvikling av sykdommen.

I voksen alder tenderer sykdommen til å opptre noe hyppigere blant kvinner (50-60%) enn menn. Av de som rammes i barnealder er kjønnsfordelingen motsatt med en lett overvekt av gutter.

De viktigste symptomene er magesmerter, diaré og vekttap. Pasienter med primær ileumaffeksjon presenterer gjerne med magesmerter, ofte på grunn av subakutt ileumobstruksjon, men et inflammatorisk infiltrat eller en intraabdominal abscess kan også være årsaken. Smertene er ofte knyttet til episoder med diaréer, som ofte er vandige, men uten blod og slim. Vekttapet kan skyldes spisevegring, da matinntak kan fremprovosere smerter, eller malabsorpsjon. Pasienter med primær kolonaffeksjon plages gjerne av blodig og slimete diaré, vekttap og anoreksi, samt sykdomsfølelse. Disse symptomene tilsvarer det pasienter med ulcerøs kolitt presenterer med. Mange pasienter har symptomer på både tynn- og tykktarmssykdom.

CD kan ramme hvor som helst i hele gastrointestinaltraktus (GI-traktus) fra munnhule til anus, men hyppigst er nederste del av ileum og tilstøtende del av kolon involvert. Ileum er alene affisert i ca. 30% av tilfellene, og tilsvarende for kolon er også ca. 30% og kolon alene i ca. 30% av tilfellene. Affeksjon av øvre GI-traktus er sjelden. Morfologisk særpreges fullt utviklet CD av flekkvise (*Eng: Skip lesions*) inflammatoriske lesjoner, som er skarpt avgrenset fra frisk tarmmukosa. Inflammasjon er ofte transmural med betydelig ødeleggelse av tarmveggen. Granulomer ses i 40-60% av tilfellene. Fistelganger kan dannes til andre tarmslynger eller omkringliggende organer, som urinblære, vagina og hud. Fistler som ender perianalt, abscessutvikling og fissurer i samme område betegnes perianal sykdom. Som følge av tilbakevendende inflammasjon og ødem, utvikles fibrose og hypertrofi av muskellagene i tarmveggen. Dette resulterer nesten alltid i en forsnevring av lumen, som spesielt ses i tynntarmen [29].

Etter at diagnosen er stilt, kan det være et meget individuelt varierende sykdomsforløp. Noen pasienter får fistulerende og penetrerende sykdom (29,4%), mens andre utvikler strikturer på tarmen (27,1%). Sistnevnte ses spesielt ofte der sykdommen initialt var begrenset til ileum [1,8].

Morbiditeten knyttet til CD er betydelig, og det naturlige sykdomsforløpet karakteriseres av hyppige og behandlingstrengende eksaserbasjoner. Over tid er det en tendens til utvikling av strikturer, fistler og abscesser. Det er antatt at ca. 20% av pasienter med CD innlegges i sykehus hvert år, og det er estimert at hele 70-80% en gang i løpet av livet har behov for kirurgisk intervensjon på grunn av komplikasjonene sykdommen forårsaker [1].

Det er motstridende data i forhold til om mortaliteten er økt eller ikke hos Crohn pasienter. Imidlertid er det vist at effekten av røyking øker mortaliteten hos disse pasientene, men røyking må også vurderes som en potensiell konfunderende faktor [1].

2.1.2 Ulcerøs kolitt

Insidensen av UC er ca. 14 per 100 000 per år, og prevalensen er omtrent 200-300 per 100 000 personer i Norge. Som ved Crohns sykdom er ulcerøs kolitt mindre hyppig i Asia, Afrika og Sør-Amerika. Sykdommen debuterer oftest i alderen 25-40 år, og rammer kvinner og menn like hyppig.

Pasienter presenterer ofte med blodig og slimete diaré, tenesmer (plutselig trang til defekasjon, ofte med knip og sparsom/ingen evakuasjon) og magesmerter. Magesmertene er forbundet med tarmperistaltikk og lindres ved defekasjon. Symptomatologien er avhengig av lokalisasjon og sykdomsaktivitet. Proktitt medfører ofte rektale blødninger, slimete avføring og tenesmer. Noen pasienter har små hyppige, vandige avføringer, mens andre har et mer obstipasjonspreget avføringsmønster. Anoreksi, vekttap og nedsatt allmenntilstand ses vanligvis ikke. Ved proktosigmoiditt er det kliniske bildet preget av slimete og blodig diaré. De aller fleste har upåvirket allmenntilstand, men et fåtall med kraftig sykdomsaktivitet kan utvikle feber, energiløshet og magesmerter. Også ved mer utbredt kolitt ses slimete og blodig diaré. Anoreksi, nedsatt allmenntilstand, vekttap og magesmerter er vanlig ved mer utbredt sykdom [28].

Det første anfall er ofte det mest alvorlige, og for noen få pasienter vil sykehusinnleggelse bli nødvendig grunnet alvorlig blødning og væske- og elektrolyttforstyrrelser. Etter det første anfall preges utviklingen for de fleste av en syklus med tilbakefall og remisjoner. Omtrent 10% av pasientene opplever kun én sykdomsepisode. På et gitt tidspunkt er halvparten av pasientene i klinisk remisjon. Etter 10 år er 24% av pasientene med UC kolektomert [7].

Inflammasjonsprosessen starter vanligvis helt distalt i kolon og brer seg kontinuerlig i proksimal retning. Skip lesions, som ved Crohns sykdom, ses ikke. Ulcerøs kolitt kan klassifiseres i fire subgrupper basert på hvilke anatomiske deler av kolon som affiseres: Proktitt og proktosigmoiditt (40-50%), venstresidig kolitt (30-40%) og pankolitt (20%). Hos de få pasientene med alvorlig pankolitt, kan i tillegg mild grad av inflammasjon ses i distale ileum. Det har vært antatt at dette skyldes regurgitasjon av koloninnhold gjennom en defekt ileocecalklaff, og dette har blitt betegnet *backwash ileitt*. I en studie ble det observert forhøyede nivåer av cytokiner i terminale ileum hos pasienter med *backwash ileitt* og hos noen pasienter med *non-backwash ileitt* (definert som ileal inflammasjon med normal coecum og ileocecalklaff), og dette indikerer at regurgitasjon av koloninnhold ikke er den eneste årsaken til ileal inflammasjon ved UC [27].

Koloskopi ved aktiv sykdom viser pågående inflammasjon i mukosa, og makroskopisk ses hyperemi, ødem og lettblødende granulasjonsvev. Ved kraftig sykdomsaktivitet ses utbredt ulcerasjon. Pseudopolypper dannes i områder med regenerasjon av mukosa. I sjeldne tilfeller kan det glatte muskellaget være så affisert at det dannes perforasjon og perikoliske abscesser. Når det glatte muskellaget og nerveplexus eksponeres for feces, kan dette føre til fullstendig stopp i den nevromuskulære funksjonen. Dette kan igjen resultere i den farlige tilstanden toksisk megakolon. Med kronisk inflammasjon følger atrofi av tarmslimhinnen, som igjen gir glatt og tynn mukosa. I motsetning til CD ses ikke granulomer [29].

Forventet levealder hos pasienter med UC er som i den øvrige befolkningen [7]. Kreftsisikoen har vært omdiskutert. Den årlige insidensen av kolorektalkreft har vært anslått til å være mellom 0,06%-0,22% i fem populasjonsbaserte studier (Italia, Canada, USA, Danmark og Ungarn). Nyere studier fra Danmark, Olmstead i USA og Ungarn har vist at den kumulative 30-årsrisikoen for kolorektalkreft var henholdsvis 2,1%, 2% og 7,5%. Studiene fra Italia, Danmark og USA konkluderte med at forekomsten av kolorektalkreft ikke er signifikant forskjellig fra den som observeres i den generelle befolkningen [4].

2.2 Behandling

Behandlingen av IBD er som regel sammensatt og omfattende. Målet er å redusere symptomer, bedre livskvaliteten, indusere tilheling av tarmslimhinnen og begrense hyppigheten av sykehusinnleggelser og kirurgi [8]. Dette involverer ofte bruk av flere medikamenter. Diett, påvirke røykevaner og psykologisk behandling kan for enkelte pasienter være aktuelt.

2.2.1 Farmakologisk behandling

Farmakologisk intervensjon er den mest utbredte behandlingsmetoden for IBD. Det er potensielt mange medikamentelle angrepspunkt, og det er derfor en rekke forskjellige preparater på markedet. Behandlingen for CD og UC er noe ulik.

Den medisinske behandlingen av IBD kan illustreres som trinnene i en pyramide, der det vanligste er å begynne fra basis av pyramiden (*Step up strategy*). Her finner man de preparatene med lavest toksisitet og effekt, men som mange har nytte av. Toksisitet og effekt øker gradvis desto høyere i pyramiden man kommer. Det første trinnet består i aminosalisylater, budesonid (steroid med hovedsakelig lokal effekt i ileum og tilstøtende del av kolon) og antibiotika (probiotika). Ved utilfredstillende behandlingsresultat på dette trinnet går man videre oppover i pyramiden til neste nivå, som omfatter behandling med tradisjonelle kortikosteroider og immunmodulerende preparater (azathioprin, 6-mercaptopurin og metotreksat). Pasienter som heller ikke på dette nivået oppnår tilstrekkelig effekt, har behov for behandling på øverste nivå i pyramiden. Tidligere omfattet dette kirurgi, men nå består behandlingen i bruk av biologiske preparater [8].

Det er en pågående diskusjon om man skal starte behandlingen på bunnen eller øverst i pyramiden. Nyere randomiserte kontrollerte studier av pasienter med moderat til alvorlig CD foreslår en *step down*-strategi, der den initiale behandlingen foregår på øverste trinn. En studie har vist at etter ett år var det signifikant flere pasienter i step down-gruppen som hadde oppnådd steroidfri remisjon, sammenlignet med step-up gruppen (62% vs. 42%). Etter to år var denne forskjellen ikke signifikant [9], derimot var tilhelingen av tarmslimhinnen betydelig

større hos step down gruppen sammenholdt med step up gruppen (73% vs. 30%; $P=0.003$) [10].

Hvis tilheling av tarmucosa har betydning for det naturlige forløpet av CD, er det rasjonale for å bruke en step down strategi. I forhold til initial behandling med immunmodulerende og biologiske preparater, er det bekymring knyttet til sikkerhetsprofilen ved langstidsbruk av disse medikamentene. Et annet argument for å benytte step up strategi er at ikke alle pasienter vil ha behov for biologisk behandling for å oppnå tilfredstillende sykdomskontroll. På det nåværende tidspunkt og med dagens data anbefales ikke tidlig bruk av biologiske preparater hos alle pasienter med IBD [8].

Aminosalisylsyrepreparater

Aminosalisylsyrepreparater brukes primært til behandling av UC-pasienter [8]. Gjennom en årrekke har medikamentet også blitt brukt hos CD-pasienter, selv om effekten kun har vært begrenset [11]. Kun 40% av CD-pasientene oppnår remisjon med høydose mesalamin. Ca. 30% av pasientene med IBD responderer ikke på aminosalisylsyrepreparater [15].

Medikamentene har flere virkningsmekanismer, blant annet inhibisjon av NF- κ B-pathway (nuclear factor kappa B pathway), inhibisjon av apoptose forårsaket av oksidativt stress, modulering av prostaglandinmetabolismen og inhibisjon av produksjonen av leukotriener i kolon. Sulfasalazin spaltes ved bakteriell aktivitet i kolon til to metabolitter, mesalazin (5-ASA) og sulfapyridin. Det er 5-ASA som utgjør den antiinflammatoriske virkningen. Nyere former for aminosalisylsyrepreparater er mesalazin/mesalamin, som er formulert på en slik måte at det først frigjøres i terminale ileum og kolon, der pH er over 7. Pentasa®, en variant av mesalamin, er formulert slik at frigjøringen foregår kontinuerlig i tynntarmen og kolon uavhengig av pH [11]. De vanligste bivirkningene av disse preparatene er gastrointestinale forstyrrelser, hodepine og hudreaksjoner [23].

Kortikosteroider

Kortikosteroider brukes i kortere perioder ved aktiv IBD for å indusere remisjon, men er ikke et alternativ for vedlikeholdsbehandling [1,15]. Medikamentene virker ved å nedregulere produksjonen av inflammatoriske cytokiner som IL-1, IL-6 og TNF α [11]. Preparater som ofte brukes er Budesonid® og Prednisolon® [1]. Budesonid har lokal virkning med liten systemisk effekt grunnet høy førstepassasjemetabolisme i leveren [8]. Det er vist at 51-60% av pasientene med mild CD oppnår remisjon i løpet av 8-10 ukers behandling med Budesonid [1]. Prednisolon er mer effektivt enn Budesonid og brukes ved mer alvorlig IBD, men er også assosiert med systemiske steroideffekter [1,8]. Av denne grunn bør langtidsbehandling med steroider unngås. I tillegg er det vist at kortikosteroider ikke endrer sykdomsforløpet og heller ikke har effekt på tilheling av tarmslimhinnen.

Antibiotika og probiotika

Antibiotikas rolle i behandlingen av IBD er kontroversiell. Rasjonale for bruk av antibiotika springer ut fra hypotesen om at tarmbakterier er en del av patogenesen bak IBD. Det er klart at antibiotika er nødvendig ved septiske komplikasjoner, men det er sparsom dokumentasjon på at antibiotika alene kan indusere remisjon hos pasienter med CD eller UC [1]. For CD-pasienter med perianal sykdom er det demonstrert god effekt av metronidazol for induksjon og vedlikehold av remisjon. Kombinasjonen av ciprofloxacin og metronidazol har vist nesten like god effekt som metylprednisolon i behandlingen av pasienter med aktiv CD. Akutte pouchitter hos pasienter som er operert for UC med anleggelse av reservoir kan respondere på kortvarige kurer med ciprofloxacin eller metronidazol. Ved kroniske pouchitter kan det bli nødvendig med langvarige lavdosebehandling med metronidazol eller ciprofloxacin. For tiden

utarbeides to systematiske oversikter i Cochrane Collaboration, som søker å klargjøre antibiotikas rolle i behandlingen av IBD [12,13].

Probiotika er en samlebetegnelse for stoffer som består av levende mikroorganismer, og som antas å virke ved å konkurrere med patogen flora. Det er begrenset dokumentasjon av effekt ved UC, pouchitt og CD. En systematisk oversikt viser at det ikke er signifikant forskjell mellom probiotika og placebo for å indusere remisjon ved CD. I forhold til vedlikeholdsbehandling med probiotika er det heller ikke vist effekt [14].

Immunsuppressiver

Flere typer immunsuppressiver benyttes i behandlingen av IBD for å indusere og vedlikeholde remisjon. Disse benyttes også som adjuvant behandling ved behandling med biologiske medikamenter. 6-mercaptopurin (6-MP) og dets *prodrug* azathioprin (AZA) brukes i behandlingen av både CD og UC, men dokumentasjonen er mer robust for behandling av CD [8]. Disse purinanalogene interferer med nukleinsyremetabolismen, og følgen er at de reduserer celleproliferasjon og er immunmodulerende [15,16]. For CD viste en systematisk oversikt at 54% av pasientene i behandlingsgruppen hadde effekt vs. 33% i placebogruppen, NNT var 5. Fisteltilheling ble sett hos 55% i terapigruppen sammenlignet med 29% i placebogruppen. Behandling med 6-MP og AZA viste også en signifikant steroidsparende effekt sammenlignet med placebo [16].

Vanlige bivirkninger er utslett, feber, artralgi, pankreatitt, hepatitt, kvalme, magesmerter og diaré, og dette antas å være hypersensitivitetsreaksjoner. Alvorlige bivirkninger skyldes dose- og metabolittavhengig toksisitet og består i beinmargssuppresjon og malignitet [16].

Metotreksat brukes hovedsakelig i behandlingen av CD-pasienter. En studie har vist at 39% av CD-pasientene oppnådde klinisk remisjon sammenlignet med 19% i placebogruppen [15]. Medikamentet er en dihydrofolsyre-analog, som inhiberer dihydrofolatreduktase og folatavhengige enzymer. Disse enzymene er avgjørende for *de novo*-syntese av puriner og pyrimidiner, dannelsen av polyaminer og transmetylering av DNA, RNA, fosfolipider og proteiner. Dette skjer kun dersom metotreksat benyttes i høye doser, fordi lave doser ikke har cytotoxisk eller antiproliferativ effekt. Lave doser har derimot en immunsuppressiv effekt [17]. De viktigste bivirkninger er leverpåvirkning og beinmargssuppresjon.

Andre immunsuppressiver som benyttes er cyclosporin og tacrolimus.

Biologiske preparater

I løpet av det siste tiåret har det pågått intensiv forskning på patogenesen og patofysiologien bak IBD. Økt forståelse på dette området har anerkjent cytokiner som viktige mediatorer for opprettholdelse av den inflammatoriske ubalansen som ses ved IBD. Cytokiner vil derfor være potensielle medikamentelle angrepspunkt [1]. TNF- α er et inflammatorisk cytokin, som utskilles fra hvite blodceller [18]. Høye nivåer av dette molekylet er assosiert med CD, mens den inflammatoriske rollen er mer uklar for UC [19]. Det finnes flere ulike TNF- α -hemmere (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, CDP571 og etanercept), som binder seg til TNF- α -molekylene, og dermed nøytraliseres den biologiske aktiviteten av disse molekulene. Dette fører til tilheling av tarmslimhinnen. Alle disse preparatene er syntetiske antistoffer [18]. De cytokinene som forårsaker den inflammatoriske ubalansen sett ved CD og UC er noe ulike, og dette kan medføre at denne typen behandling virker forskjellig på de to sykdommene.

Andre biologiske preparater er natalizumab, vedolizumab, anti-interleukin (IL)-6 reseptor monoklonalt antistoff, anti-IL-12 monoklonalt antistoff, rekombinant humant IL-10, rekombinant humant IL-11, granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor (Filgrastim), anti-interferon- γ antistoff (Fontolizumab) [1]. Disse preparatene vil ikke bli omtalt nærmere her.

Infliximab er et murint, kimerisk anti-TNF monoklonalt antistoff, som har blitt humanisert [2]. Dette er den første TNF- α -hemmeren som ble godkjent for behandling av CD og UC i Norge. En systematisk Cochraneoversikt viste at infliximab har bedre effekt enn placebo for å oppnå vedlikehold av remisjon (RR 2,50; 95% CI 1,64-3,80; $p < 0,0001$) og klinisk respons (RR 2,19; 95% CI 1,27-3,75; $p = 0,005$) ved Crohns sykdom. Infliximab har også en større effekt enn placebo på fullstendig tilheling av perianale og enterokutanøse fistler (RR 1,87; 95% CI 1,15-3,04; $p = 0,01$) opptil uke 54 [18].

I en Cochrane oversiktsartikkel ble det konkludert med at infliximab er effektivt for å indusere remisjon og klinisk respons hos pasienter med moderat til alvorlig UC, som er refraktære til eller intolerante overfor konvensjonell behandling [19]. Medikamentet kan være immunogent, og både episodisk og kontinuerlig administrasjon kan føre til dannelse av antistoffer, som kan resultere i infusjonsreaksjoner, tap av effekt og senreaksjoner (forsinket hypersensitivitetsreaksjoner) [2, 20].

Adalimumab er det første rekombinante rene humane IgG1 anti-TNF- α monoklonale antistoffet godkjent for behandling av CD, men brukes også hos enkelte pasienter med UC i henhold til faglige nasjonale retningslinjer [1, 21]. Molekylet binder seg spesifikt og med høy affinitet til humant løselig TNF. Rene humane monoklonale antistoff antas å være mindre immunogene enn kimeriske monoklonale antistoff [2,20]. 2,6% av pasientene i CLASSIC II studien utviklet antistoffer mot adalimumab [2].

Det er vist at adalimumab har signifikant bedre effekt enn placebo hos pasienter med CD. CLASSIC I-studien vurderte korttidseffekten av medikamentet utifra klinisk remisjon ved 4 uker (definert som en CDAI-skår under 150). Studiepopulasjonen ble inndelt i tre subgrupper, som hver mottok to injeksjoner med studiemedisin. De tre subgruppene fikk ulike doser adalimumab: 40mg/20mg, 80mg/40mg og 160mg/80 mg. Klinisk remisjon ble sett hos henholdsvis 18%, 24% og 36% av pasientene, sammenlignet med 12% i placebogruppen. Forskjellen mellom placebogruppen og 160mg/80mg-gruppen var signifikant ($p = 0,001$) [1].

Den trearmede CHARM-studien demonstrerte en signifikant større langtidseffekt av adalimumab sammenlignet med placebo hos CD-pasienter. Ved uke 56 var 51% av pasientene som fikk adalimumab annen hver uke, og 49% av pasientene som fikk adalimumab hver uke, i klinisk remisjon vs. 38 % i gruppen som fikk placebo etter initiale induksjonsdoser. Kontinuerlig behandling med var også assosiert med færre eksaserbasjoner og CD-relaterte kirurgiske inngrep ($p < 0,05$). I tillegg hadde pasienter i begge terapigrupper signifikant lavere risiko for sykehusinnleggelser. Alvorlige bivirkninger av infeksiøs karakter oppstod med omtrent samme frekvens i alle tre grupper [22]. Det er også vist at adalimumab har kortikosteroidsparende effekt for CD-pasienter (av TNF- α -hemmere er dette kun vist for adalimumab og infliximab) [18].

Virkningen av adalimumab hos UC-pasienter har ikke vært tilstrekkelig undersøkt med randomiserte kontrollerte studier, men slike studier pågår.

Krefttrisikoen ved behandling med adalimumab har vært undersøkt i flere studier, men disse studiene har ikke vist konsistente data med hensyn til økt risiko for malignitet [1,18]. Generelt er det et problem at varigheten av disse studiene er for kort for adekvat vurdering av langtidsbivirkninger og kreftisiko [18].

Certolizumab pegol er et humanisert antistoff-fragment som er konjugert til polyethylen glycol (PEG). Medikamentet bindes med høy affinitet til TNF- α , og virker ved selektivt å nøytralisere både løselig og membranassosiert TNF- α . PEG forsinker elimineringen av antistoff-fragmentet [18,23]. Sammenlignet med placebo er det vist at certolizumab pegol er effektivt for opprettholdelse av klinisk remisjon (RR 1,68; 95% CI 1,30-2,16; $p < 0,0001$) og klinisk respons (RR 1,74; 95% CI 1,41-2,13; $p < 0,00001$) opptil uke 26 hos CD-pasienter [18]. Alvorlige bivirkninger ble sett like hyppig i placebogruppen og behandlingsgruppen [1].

Golimumab er et humant IgG1 anti-TNF- α -monoklonalt antistoff godkjent for behandling av revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom og psoriasisartritt. Det pågår studier for å se på effekten hos IBD-pasienter.

CDP571 er et humanisert IgG4 monoklonalt antistoff. Ingen effekt har vært vist for induksjon og vedlikehold av remisjon hos CD-pasienter [2,18].

Etanercept er en løselig human TNF reseptor. Effekt av dette medikamentet i behandlingen av moderat til alvorlig CD var ikke signifikant bedre enn for placebo, men det er mulig at den manglende effekten kan skyldes at for lav dosering (25mg) ble benyttet [1].

2.2.2 Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling blir nødvendig for mange IBD-pasienter én eller flere ganger i løpet av livet. Slik behandling vurderes når det oppstår komplikasjoner (symptomgivende strikturer, fistler og abscesser) eller det ikke oppnås tilfredstillende respons på medikamentell behandling. Denne oppgaven fokuserer på farmakologisk behandling, og kirurgi vil dermed ikke bli nærmere omtalt.

2.2.3 Diett

Malnutrisjon har vist å kunne forverre sykdomsforløpet ved CD. Ulike strategier har vært foreslått for å bedre det kliniske forløpet. Reduksjon av fettinnholdet i kosten er en strategi som har blitt prøvet, men uten at man har kunnet trekke en klar konklusjon om effekt [1].

Omega 3-tilskudd har også vært forsøkt i behandlingen av IBD. Bakgrunnen for dette er vissheten om at omega 3-fettsyrene inkorporeres i celleveggen og reduserer konsentrasjonen av arakidonsyre. Arakidonsyre er nøkkelsubstratet for cyclooxygenase og 5-lipoksyliase, som produserer proinflammatoriske cytokiner, blant annet TNF- α . Teoretisk vil derfor omega 3-fettsyrene kunne redusere produksjonen av inflammatoriske mediatorer. En systematisk oversikt konkluderer med at eksisterende data ikke er tilstrekkelige for å kunne anbefale rutinemessig bruk av omega 3 som en avgjørende del i behandlingen av CD [24].

2.2.4 Røyking

Røykeslutt kan endre sykdomsforløpet hos pasienter med CD. Det er vist at pasienter med CD, som ikke lenger røyker, har 65% lavere risiko for nye sykdomsepisoder sammenlignet med de som fortsetter å røyke [1]. For UC er effekten av røykeslutt helt motsatt. UC er en sykdom som hovedsakelig rammer ikke-røykere, og ikke-røykere som begynner å røyke kan gå i remisjon. Nyere randomiserte kontrollerte studier har vist at transdermal nikotin er bedre

enn placebo for å indusere remisjon hos pasienter med UC, og dette har blitt bekreftet i en systematisk oversikt. Denne oversikten fant også at det ikke er forskjell i effekten mellom transdermal nikotin og standard terapi (prednisolon og aminosalisylsyrepreparater). Bivirkninger, som svimmelhet, kvalme og kontaktdermatitt, er vanlige og begrenser dermed bruken av transdermal nikotin [26].

2.2.5 Psykologisk intervensjon

IBD har negativ innvirkning på livskvaliteten. Endringer i sykdomsaktiviteten over tid vil signifikant påvirke mentalt helse og er nært knyttet til korresponderende svingninger av angst og depresjon. Graden av psykologisk ubalanse ser ut til å korrelere med sykdomsaktivitet, men det kan også tenkes at psykologisk stress kan influere på sykdomsforløpet. For tiden pågår en systematisk oversikt som skal vurdere effekten av psykologisk intervensjon, både med hensyn til livskvalitet og med hensyn til induksjon og vedlikehold av remisjon [25].

3. Metoder

Oppgaven er en intern kvalitetssikringsstudie som evaluerer effekten av behandling med adalimumab hos pasienter med IBD behandlet ved Aker universitetssykehus. Behandlingen har pågått ved sykehuset siden høsten 2005. Gjennomføringen av undersøkelsen er gjort i overensstemmelse med retningslinjer for kvalitetssikringsstudier og godkjent av personvernombudet.

3.1 Studiepopulasjon

Pasientmaterialet som er benyttet i studien er hentet fra gastromedisinsk avdeling ved Aker universitetssykehus. Alle pasienter med IBD som har fått adalimumab-injeksjon minst én gang og som fikk den første injeksjonen før 01.12.2009, har blitt inkludert. Ingen eksklusjonskriterier har blitt benyttet. Totalt består populasjonen av 58 pasienter, hvorav 51 har CD og 7 har UC.

3.2 Datainnhenting og databehandling

Pasienter som startet opp med adalimumab ble registrert av sykepleiere ved gastromedisinsk avdeling. Disse registrene ble brukt som utgangspunkt for å identifisere de aktuelle pasientene. Den øvrige utfyllende datainnhenting baserte seg på elektroniske journaler, samt biokjemiske analyser fra Fürst. Informasjonen hentet fra disse kildene ble punchet inn i en database i programmet FileMaker. Den relevante informasjonen ble kategorisert i diagnostikk, behandling, bivirkninger, laboratorieverdier og effekt.

Den ferdigstilte databasen ble eksportert til statistikkprogrammet SPSS, og den videre bearbeidingen foregikk ved hjelp av dette programmet under veiledning av en statistiker.

3.3 Kriterier for behandlingsoppstart

Kriterier for behandlingsoppstart med adalimumab baserer seg på *Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi* (2007).

Indikasjonene for behandling med adalimumab ved CD er:

- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet på tross av optimal behandling med kortikosteroider og/eller immunhemmende medikamenter.
- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet hos pasienter som av forskjellige grunner ikke kan få immunhemmende medikamenter og kortikosteroider.
- Steroidavhengig sykdom
- Symptomatisk fistulerende sykdom som ikke responderer på behandling med antibiotika og immunhemmende medikamenter.

Indikasjonene for bruk av adalimumab hos pasienter med UC er først og fremst tilstede når pasienten ikke vil eller ikke kan opereres:

- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet uavhengig av utbredelse til tross for optimal behandling med 5-ASA og/eller immunhemmende medikamenter.
- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet som ikke kan få behandling med immunhemmende preparater og kortikosteroider.
- Steroidavhengig sykdom

Som veiledende parametre for vurdering av sykdomsaktivitet brukes objektive tegn på inflammasjon (endoskopifunn, fecalverdier, CRP), HBI ≥ 7 (ved CD), hyppige løse avføringer med daglig synlig blod og/eller puss og allmennsymptomer (ved UC).

Før oppstart av adalimumab tas røntgen thorax og mantoux for å utelukke latent tuberkulose. Blodprøver tas, og svarene på Hb, trombocytter, CRP og albumin vektlegges.

I løpet av 2010 vil det komme nye retningslinjer for gjennomføring av behandling med TNF- α -hemmere hos pasienter med IBD.

3.4 Opplæring og behandlingsprosedyre ved Aker universitetssykehus

Når det er bestemt at pasienten skal begynne behandling med adalimumab (Humira®), blir pasienten satt inn i prosedyrene av en spesialsykepleier. Første injeksjon, som enten er 80 mg eller 160 mg, settes som regel på gastromedisinsk avdeling. Spesialsykepleieren setter gjerne den første injeksjonen (40 mg), og pasienten blir fortløpende lært opp til å sette de neste dosene selv. Pasienten får med seg en informasjonsbrosjyre, samt informasjon om at de kan ringe avdelingen ved spørsmål angående behandlingen. Etter denne første introduksjonen, kan pasienten sette injeksjonene selv, hjemme eller på avdelingen i trygge omgivelser, evt. kan de få hjelp av sykepleier på avdelingen. Det presiseres at medikamentet bør oppbevares kaldt, og pasienten får med seg de første injeksjonene i kjølebag. Humira® bør være i romtemperatur i maksimalt 30 minutter.

Adalimumab settes subkutan på lår eller mage (injeksjonsstedet bør varieres), og pasienten kan velge mellom en autoinjeksjonspenn eller ferdigfylt sprøyte. Erfaringsmessig velger de fleste en autoinjeksjonspenn. Humira® hentes enten på sykehusapoteket eller på annet apotek etter avtale (medikamentet er ofte ikke på lager).

3.5 Behandlingsregimer

Startdosen ble enten gitt som 160 mg eller 80 mg. Doseringsstyrken ble vurdert av den enkelte behandlende lege. Pasienter som ble vurdert til å ha uttalt sykdomsaktivitet fikk 160 mg (per januar 2010 gis 160 mg rutinemessig som startdose ved Aker universitetssykehus). Vedlikeholdsdoser på 40 mg ble primært gitt hver annen uke, men for pasienter med betydelig

sykdomsaktivitet ble intervallene forsøksvis kortet ned til ukentlige injeksjoner. Adjuvant behandling ble gitt hos enkelte og bestod hovedsakelig av kortikosteroider, 5-ASA, azathioprin eller metotreksat.

3.6 Vurdering av sykdomsaktivitet

For best å vurdere effekten av en medikamentell behandling, bør man ha objektive effektparametre, som utelukkende er relatert til sykdomsaktivitet. For IBD vil slike objektive målinger være endoskopi, samt histologisk undersøkelse av biopsimateriale, fecalverdier (calprotectin) og laboratorieverdier.

Vurdering av sykdomsaktivitet i denne studien ble vurdert etter flere parametre. Fecalverdier ble registrert med førverdi og flere etterverdier, og verdiene ble grovt inndelt i normal, lett forhøyet, moderat forhøyet og sterkt forhøyet. Laboratorieverdiene (CRP, Hb, trombocytter og albumin) ble registrert med en førverdi og en etterverdi, og endringen ble kalkulert automatisk i databasen. Endoskopisk undersøkelse ble ikke utført rutinemessig i sammenheng med oppstart og vedlikeholdsbehandling med adalimumab. Dessverre var det derfor ingen mulighet for å benytte dette effektparametret i denne studien.

Den subjektive effekten ble bestemt utifra pasientens utsagn dokumentert i pasientjournalen. Denne effekten ble vurdert som tilstede eller ingen (*ja* eller *nei*). Den totale behandlingsresponsen ble bestemt utifra behandlende leges oppfatning av klinisk forløp de påfølgende ukene etter oppstart. Responsen ble vurdert som god, delvis eller ingen.

Kliniske indekser ble også benyttet i vurderingen av sykdomsaktivitet. For Crohns sykdom ble Harvey Bradshaw Index (HBI) anvendt. Denne indeksen vurderer symptomer siste døgn, og symptomene som skåres er allmenntilstand, magesmerter, antall løse avføringer, infiltrat i abdomen og komplikasjoner/ekstraintestinale manifestasjoner. Pasientene skårer selv alle symptomene med unntak av infiltrat i abdomen, som vurderes av legen. For UC ble klinisk aktivitetsindeks (AI) benyttet, og symptomene som skåres er antall avføringer per dag i gjennomsnitt siste uke, synlig blod i avføringen, konsistensen av avføringen, magesmerter og legens gradering av sykdomsaktivitet. For majoriteten av pasientene var HBI og AI notert i journalene. Der de kliniske indeksene manglet, men der journalopplysningene var tilstrekkelige til å kunne vurdere indeksskåren i ettertid, ble dette gjort.

For IBD finnes det flere standardiserte skjema for vurdering av sykdomsaktivitet, der totalvurderingen baserer seg på kliniske parametre og labprøver. Slike standardiserte vurderingskjemaer ble sparsomt omtalt i pasientjournalene, og disse indeksene er derfor ikke benyttet i denne studien.

4. Resultater

Resultatene fremstilles separat for Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

4.1 Demografi

4.1.1 Crohns sykdom

Tabell 1 Demografiske data CD

Antall pasienter (%)	51 (87,9)
Kvinne/mann-ratio (%)	25 (49,0) / 26 (51,0)
Alder ved diagnose (år): gjennomsnitt / median (spredning)	26,24 / 23 (10-76)
Alder ved første injeksjon (år): gjennomsnitt / median (spredning)	35,18 / 34 (16-79)
Sykdomsvarighet (år): gjennomsnitt / median (spredning)	8,51 / 7 (0-34)
Perianal sykdom (%)	21 (41,2)
Ekstraintestinale manifestasjoner (%)	13 (25,5)
Kirurgisk behandling (%)	28 (55,0)

Tabell 2 Wienklassifisering CD

Alder ved diagnose (<40 år / ≥ 40 år) (%)	48 (82,8) / 10 (17,2)
Utbredelse (kolitt/ ileokolitt/ ileitt / øvre GI) (%)	10 (19,6) / 36 (70,6) / 4 (7,8) 1 (2,0)
Sykdomstype (ikke-strikturerende -ikke-penetrerende/ strikturerende/ penetrerende) (%)	17 (33,3) / 14 (27,5) / 20 (39,2)

4.1.2 Ulcerøs kolitt

Tabell 3 Demografiske data UC

Antall pasienter (%)	7 (12,1)
Kvinne/mann-ratio (%)	3 (42,9) / 4 (57,1)
Alder ved diagnose (år): gjennomsnitt / median (spredning)	29,14 / 24 (17-52)
Alder ved første injeksjon (år): gjennomsnitt / median (spredning)	31,71 / 31 (19-53)
Sykdomsvarighet* (år): gjennomsnitt / median (spredning)	2,14 / 0 (-1** -9)
Proktitt	0
Proktosigmoiditt (%)	2 (28,6)
Venstresidig kolitt (%)	1 (14,3)
Totalkolitt (%)	4 (57,1)
Perianal sykdom (%)	1 (14,3)
Ekstraintestinale manifestasjoner (%)	2 (28,6)
Kirurgisk behandling (%)	1 (14,3)

* Sykdomsvarigheten er intervallet mellom diagnosetidspunkt for endelig diagnose og oppstart av behandling.

**En av pasientene fikk diagnosen etter første injeksjon med adalimumab, derav negativ verdi.

4.2 Behandling

4.2.1. Crohns sykdom

Tabell 4 Behandlingsdata CD

Behandlingsindikasjon: aktiv sykdom / fistel (%)	50 (98,0) / 1 (2,0)
Tidligere behandlet med infliximab: ja / nei (%)	36 (70,6) / 15 (29,4)
Tidligere behandlet med certulizumab pegol: ja / nei (%)	10 (19,6) / 41 (80,4)
Startdose: 160 mg / 80 mg (%)	33 (64,7) / 18 (35,3)
Adjuvant behandling totalt (%)	33 (64,7)
Steroider	15
Azathioprin	6
Metotreksat	1
Steroider og azathioprin	8
5-ASA og azathioprin	1
Steroider og 5-ASA	2
Antall injeksjoner: gjennomsnitt / median (spredning)	33,55 / 22,0 (1-116)
Kortere intervaller: ja / nei (%)	15 (29,4) / 36 (70,6)

Ingen CD-pasienter fikk adjuvant behandling med 5-ASA alene.

4.2.2 Ulcerøs kolitt

Samtlige pasienter med ulcerøs kolitt som ble behandlet med adalimumab hadde aktiv sykdom som behandlingsindikasjon.

Tabell 5 Behandlingsdata UC

Tidligere behandlet med infliximab: ja / nei (%)	5 (71,4) / 2 (28,6)
Tidligere behandlet med certulizumab pegol: ja / nei (%)	0 (0) / 7 (100)
Startdose: 160 mg / 80 mg (%)	4 (57,1) / 3 (42,9)
Adjuvant behandling totalt (%)	6 (85,7)
Steroider	2
Azathioprin	1
5-ASA	3
Antall injeksjoner: gjennomsnitt / median (spredning)	13,57 / 6 (2-39)
Kortere intervaller: ja / nei (%)	0 (0) / 7 (100)

Ingen pasienter med UC fikk adjuvant behandling med metotreksat, steroider + azathioprin, 5-ASA + azathioprin eller steroider + 5-ASA.

4.3 Bivirkninger

4.3.1 Crohns sykdom

Tabell 6 Bivirkninger CD

	Ja	Mulig	Nei
Bivirkninger, antall pasienter (%)	11 (21,6)	7 (13,7)	33 (64,7)

Ingen alvorlige bivirkninger av adalimumab ble sett hos pasienter med Crohns sykdom. Det ble hovedsakelig sett bivirkninger relatert til hud og gastrointestinaltraktus.

Noen pasienter opplevde lokal kløe, hevelse og rødme i huden på injeksjonsstedet, særlig i løpet av det første døgnet etter injeksjonen. Én pasient var ett år etter oppstart med adalimumab plaget med betydelig lokalreaksjon etter injeksjoner, og ble behandlet med polaramin. Andre fikk generalisert utslett og opplevde fotosensitivitet. Det ble observert psoriasiform dermatitt hos én pasient.

Flere pasienter opplevde slapphet, uvelhet, magesmerter, kvalme og diaré kort tid etter injeksjon med adalimumab. Dette ble vurdert som mulige bivirkninger.

Tremor, kraftig økt svetting, *flushing* og rennende øyne ble registrert hos enkelte. Én kvinnelig pasient fikk vaginal soppinfeksjon i løpet av behandlingstiden.

4.3.2 Ulcerøs kolitt

Tabell 7 Bivirkninger UC

	Ja	Mulig	Nei
Bivirkninger, antall pasienter (%)	0 (0)	0 (0)	7 (100)

Det ble ikke observert noen bivirkninger av adalimumab hos pasienter med ulcerøs kolitt.

4.4 Effekt

4.4.1 Crohns sykdom

Tabell 8 CRP-verdier CD (mg/L)

Antall pasienter: n=25

	Gjennomsnitt	Median	95% konfidensintervall	p-verdi
CRP før	22,74	11,0	(8,92-36,55)	
CRP etter	9,15	5	(4,44-13,85)	
CRP endring	-13,59	-6,00	(-28,44-1,26)	0,071

Tabell 9 Andre laboratorieverdier CD

	Antall pasienter	Før (gjennomsnitt)	Etter (gjennomsnitt)	Endring (gjennomsnitt)	95% konfidensintervall endring	p-verdi
Hb (g/dL)	24	13,09	13,25	0,16	(-0,22- 0,55)	0,389
Albumin (g/L)	23	39,22	38,04	-1,17	(-5,33-2,98)	0,564
Trombocytter (10 ⁹ /L)	24	302,75	273,92	-28,83	(-57,78-0,12)	0,051

Tabell 10 Calprotectinverdier for CD. Normal: 0-49 mg/kg, lett forhøyet: 50-249 mg/kg, moderat forhøyet: 250-999 mg/kg, sterkt forhøyet: ≥ 1000 mg/kg.

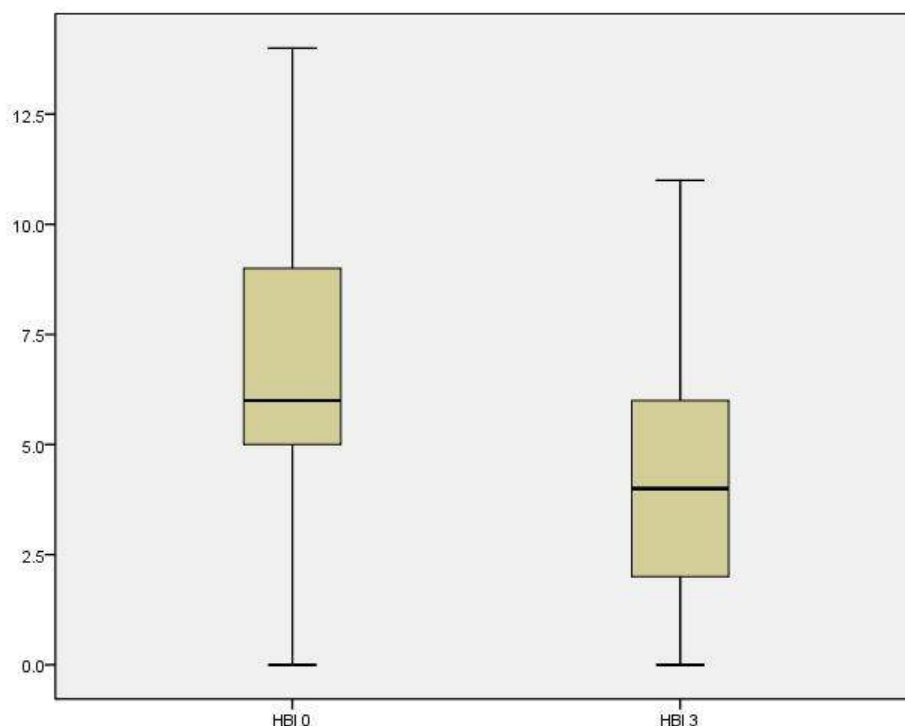
	Antall pasienter	Normal	Lett forhøyet	Moderat forhøyet	Sterkt forhøyet	P-verdier*
0 uker	41	1 (2,4%)	8 (19,5%)	12 (29,3%)	20 (48,8%)	
2 uker	15	1 (6,7 %)	3 (20%)	6 (40%)	5 (33,3%)	0,174
4 uker	19	0 (0%)	4 (21,1%)	6 (31,6%)	9 (47,4%)	0,229
8 uker	23	1 (4,4%)	4 (17,4%)	7 (30,4%)	11 (47,8%)	0,580
12 uker	26	0 (0%)	6 (23,1%)	8 (30,8%)	12 (46,2%)	0,215
6 måneder	26	0 (0%)	4 (15,4%)	9 (34,6%)	13 (50%)	0,001

* P-verdien viser om differansen mellom førverdi og etterverdi (2, 4, 8, 12 uker og 6 mnd) er forskjellig fra 0. P-verdier er beregnet ved hjelp av One Sample T-Test.

Tabell 11 Harvey Bradshaw Index for CD

Antall pasienter: n=46

	Gjennomsnitt	Median	95% konfidensintervall	p-verdi
HBI 0 uker	6,80	6,00	(5,87-7,73)	
HBI 3 uker	4,16	4,00	(3,35-4,96)	
HBI endring	2,64	2,00	(1,74-3,55)	<0,001



Figur 1: Figuren over viser HBI verdier hos pasienter med CD før (HBI 0) og etter behandlingsoppstart (HBI 3) . Medianen er markert.

Tabell 12 Subjektiv effekt og klinisk vurdering av behandlingsrespons for CD

Subjektiv effekt	Ja		Nei
Antall pasienter (%)	39 (76,5)		12 (23,5)
Behandlingsrespons	God	Delvis	Ingen
Antall pasienter (%)	23 (46)	17 (34)	10 (20)

Tabell 13 Korrelasjon mellom HBI endring og calprotectindifferanser

Calprotectinverdier	2 uker	4 uker	8 uker	12 uker	6 mnd
Korrelasjonskoeffisient	0,510	0,450	0,281	0,126	0,210
P-verdi	0,052	0,061	0,217	0,557	0,314

Tabell 14 Korrelasjon mellom HBI endring og CRP endring

Korrelasjonskoeffisient	-0,035
P-verdi	0,825

Tabell 15 Korrelasjon mellom CRP endring og calprotectindifferanser

Calprotectinverdier	2 uker	4 uker	8 uker	12 uker	6 mnd
Korrelasjonskoeffisient	0,095	0,109	-0,269	-0,188	-0,043
P-verdi	0,823	0,737	0,423	0,520	0,879

Tabell 16 HBI endring hos CD-pasienter tidligere behandlet med infliximab

Tidligere behandlet med infliximab	Antall	HBI endring gjennomsnitt	95% konfidensintervall for endring	t-test for Equality of Means
JA	32	2,62	(-1,728-2,192)	0,812
NEI	14	2,86		

4.4.2 Ulcerøs kolitt

Tabell 17 CRP-verdier UC (mg/L)

Antall pasienter: n= 6

	Gjennomsnitt	Median	95% konfidensintervall	p-verdi
CRP før	19,33	4,00	(-11,60-50,27)	
CRP etter	17,17	2,00	(-20,92-55,26)	
CRP endring	-2,17	0,00	(-44,20-39,87)	0,900

Tabell 18 Andre laboratorieverdier UC

	Antall pasienter	Før (gjennomsnitt)	Etter (gjennomsnitt)	Endring (gjennomsnitt)	95% konfidensintervall endring	p- verdi
Hb (g/dL)	6	13,50	13,27	-0,23	(-0,90-0,44)	0,411
Albumin (g/L)	6	41,00	41,67	0,67	(-1,79-3,12)	0,516
Trombocytter (10 ⁹ /L)	5	287,80	295,20	7,40	(-66,40-81,20)	0,794

Tabell 19 Calprotectinverdier for UC. Normal: 0-49 mg/kg, lett forhøyet: 50-249 mg/kg, moderat forhøyet: 250-999mg/kg, sterkt forhøyet: ≥ 1000 mg/kg.

	Antall pasienter	Normal	Lett forhøyet	Moderat forhøyet	Sterkt forhøyet	P-verdier *
0 uker	4	2 (50%)			2 (50%)	
2 uker	4	2 (50%)			2 (50%)	0,399
4 uker	3	1 (33,3%)			2 (66,7%)	0,299
8 uker **						
12 uker	2	1 (50%)			1 (50%)	0,409
6 måneder	2	1 (50%)			1 (50%)	0,448

* P-verdien viser om differansen mellom førverdi og etterverdi (2, 4, 8, 12 uker og 6 mnd) er forskjellig fra 0. P-verdier er beregnet ved hjelp av One Sample T-Test.

**Statistiske analyser ikke mulig pga. få variabler.

Tabell 20 Aktivitets Index for UC

Antall pasienter: n=7

	Gjennomsnitt	Median	95% konfidensintervall	p-verdi
AI 0 uker	6,29	4,00	(1,89-10,68)	
AI 3 uker	6,29	4,00	(2,56-10,01)	
AI endring	0,00	0,00	(-2,72-2,72)	1,000

Tabell 21 Subjektiv effekt og klinisk vurdering av behandlingsrespons for CD

Subjektiv effekt	Ja		Nei
Antall pasienter (%)	4 (57,1)		3(42,9)
Behandlingsrespons	God	Delvis	Ingen
Antall pasienter (%)	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (28,6)

5. Diskusjon

5.1 Metoder

For best å vurdere effekten av et medikament, er det optimalt å benytte et randomisert kontrollert studiedesign. Denne studien er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie og har derfor ikke samme reliabilitet som en RCT. Derimot gir studien en pekepinn på nytteverdien av behandlingen med adalimumab ved Aker universitetssykehus, og den kan være et egnet utgangspunkt for en mer omfattende RCT.

Den elektroniske pasientjournalen var avgjørende for innhenting av informasjon. Manglende og ufullstendige opplysninger i journalen, samt utilstrekkelige svar på laboratorie- og fecalverdier, medførte at datamaterialet for enkelte pasienter ikke var så komplett som ønskelig. Dersom reskopi hadde blitt gjennomført rutinemessig, ville dette ytterligere styrket denne studien.

5.2 Resultater

Hensikten med denne studien er å vurdere effekten adalimumab har på sykdomsaktiviteten hos pasienter med IBD.

5.2.1 Demografi

I studien ble alle IBD-pasienter behandlet med adalimumab inkludert. Dette medfører at den spesifikke effekten hos enkelte subgrupper av IBD-pasienter ikke kan vurderes direkte. Imidlertid var pasientmaterialet ved Aker universitetssykehus begrenset, slik at en eventuell inndeling i subgrupper ville innebære så små grupper at gode statistiske analyser ville bli vanskelig. Dersom et større pasientmateriale hadde vært tilgjengelig, ville det vært aktuelt å gruppere pasientene eksempelvis utifra sykdomsaktivitet, sykdomsutbredelse/lokalisasjon, sykdomsvarighet, adjuvant behandling, tidligere behandling med biologiske preparater, kjønn og alder.

Vi så nødvendigheten av å inndelegge pasientpopulasjonen etter diagnosene Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Grunnlaget for dette er den antatt ulike patofysiologien bak disse sykdommene, samt at adalimumab i Norge kun er godkjent for Crohns sykdom. Denne inndelingen resulterte i en skjevhet i antall pasienter mellom de to gruppene, slik at det i UC-gruppen kun er inkludert 7 pasienter, mens det i CD-gruppen er 51 pasienter.

Kjønnsfordelingen er tilnærmet lik i CD og UC-gruppen. Median for diagnosetidspunkt var for CD-pasienter 23 år og for UC-pasienter 24 år. Median for første injeksjon var i CD-gruppen 34 år og i UC-gruppen 31 år. Median for antall år fra diagnosetidspunkt til første injeksjon var i CD-gruppen 7 år, mens den i UC-gruppen var under 1 år. Denne forskjellen kan muligens være tilfeldig på grunn av det lille antallet inkluderte UC-pasienter. I tillegg har 3 av 7 UC-pasienter nylig fått endret sin diagnose fra Crohns sykdom til ulcerøs kolitt, og sykdomsvarigheten er bestemt utifra tidspunkt for den siste diagnosen.

Perianal sykdom ble sett hos 41,2 % av CD-pasientene og kun hos 14,3% av UC-pasientene. Dette kan trolig forklares på grunnlag av at perianal sykdom erfaringsmessig ses hyppigere hos CD-pasienter, og at fistulerende sykdom ikke forekommer ved UC. Ekstraintestinale manifestasjoner forekom hos tilnærmet like mange i CD-gruppen som i UC-gruppen (henholdsvis 25,5% og 28,6%). 55% av CD-pasientene versus 14,3% av UC-pasientene hadde gjennomgått kirurgisk behandling før oppstart av adalimumab. Denne forskjellen kan igjen skyldes det lave antallet UC-pasienter som er inkludert i studien, men også at CD-pasienter ofte tidligere i sykdomsforløpet gjennomgår mindre kirurgiske inngrep, som revidering av fistler og utblokking av strikturer. Kirurgi hos UC-pasienter er ofte begrenset til kolektomi, og dette gjøres i hovedsak der medikamentell intervensjon ikke gir tilfredstillende resultat.

Hos CD-pasientene hadde 70,6% ileokolitt, 19,6% kolitt, 7,8% ileitt og kun 2% affeksjon av øvre gastrointestinaltraktus. 33,3% hadde ikke strikturerende-ikke penetrerende sykdom, 27,5% hadde strikturerende sykdom og 39,2% hadde penetrerende sykdom. 2 av 7 UC-pasienter hadde proktosigmoiditt, 1 av 7 hadde venstresidig kolitt og 4 av 7 hadde totalkolitt. Hos UC-pasientene er alvorlighetsgraden av sykdommen gjerne relatert til utbredelsen i tarmen. Overvekten av UC-pasienter med totalkolitt i denne studien er trolig en følge av at kravet for å få behandling med adalimumab er alvorlig sykdomsaktivitet.

5.2.2 Behandling

Behandlingsindikasjonen for CD-pasientene var aktiv sykdom hos 50 av 51 pasienter, mens fistelproblematikk var hovedgrunnen til oppstart av adalimumab hos én pasient. Hos alle UC-pasientene var aktiv sykdom behandlingsindikasjon. I CD-gruppen var 36 av 51 (70,6%) tidligere behandlet med infliximab mot 5 av 7 (71,4%) i UC-gruppen. 10 av 51 pasienter med CD hadde fått tidligere behandling med certulizumab, ingen i UC-gruppen hadde fått dette medikamentet.

33 av 51 (64,7%) i CD-gruppen fikk 160 mg adalimumab som startdose, mens 18 av 51 (35,3%) fikk 80 mg. I UC-gruppen var fordelingen henholdsvis 4 av 7 og 3 av 7 pasienter. I følge retningslinjer fra Legemiddelinnkjøpssamarbeid (LIS), bør Humira være førstevalg når biologisk behandling skal igangsettes, fordi dette regnes som billigste alternativ. Denne beregningen er basert på startdose 80 mg etterfulgt av doser på 40 mg. Majoriteten av pasientene ved Aker universitetssykehus får 160 mg som startdose, og dette gjør at det kan stilles spørsmålsteget ved hvilket biologisk behandlingsalternativ som er minst kostbart.

Totalt fikk 33 av 51 (64,7%) pasienter i CD-gruppen adjuvant behandling mot 6 av 7 (85,7%) i UC-gruppen. Den adjuvante behandlingen bestod av steroider, azathioprin, metotreksat, 5-ASA, steroider + azathioprin, 5-ASA + azathioprin, steroider + 5-ASA. De fleste i CD-gruppen som fikk adjuvant behandling i tillegg til adalimumab, fikk steroider alene (15 av 33 pasienter). I UC-gruppen fikk 3 av 7 pasienter 5-ASA, 2 av 7 fikk steroider og 1 av 7 fikk azathioprin som adjuvant behandling. De fleste pasientene inkludert i studien fikk i tillegg til adalimumab adjuvant behandling med ett eller flere medikamenter, og dette gjør at behandlingseffekten ikke utelukkende kan tilskrives adalimumab.

8 pasienter i CD-gruppen fikk i tillegg til adalimumab også adjuvant behandling med to immunsuppressiver (steroider og azathioprin). Ideelt sett bør trippelbehandling med immunsuppressiver unngås, evt. burde disse ha fått profylaktisk behandling med antibiotika.

I CD-gruppen var median antall injeksjoner 22, mens den i UC-gruppen var 6. Dette kan indikere at flere CD-pasienter opplever effekt, og dermed fortsetter med behandlingen i lengre tid enn UC-pasientene.

Hos 15 av 51 (29,4%) av CD-pasientene ble det nødvendig med periodevise kortere intervaller mellom injeksjonene. I UC-gruppen fikk ingen pasienter injeksjoner med kortere intervall.

5.2.3 Bivirkninger

For CD-pasienter rapporterte 18 av 51 (35,3%) reaksjoner etter injeksjon med adalimumab. Av disse reaksjonene ble 11 vurdert som sikre bivirkninger, mens 7 ble vurdert som mulige bivirkninger. Kortvarige forverringssymptomer fra gastrointestinaltraktus ble vurdert som mulige bivirkninger, da det er vanskelig å skille disse fra symptomer på sykdommen. Ingen bivirkninger ble rapportert hos UC-pasientene.

I løpet av den korte studieperioden ble ingen alvorlige infeksjoner, som for eksempel tuberkulose, rapportert. Det ble heller ikke sett alvorlige immunologiske reaksjoner. Generelt ble behandling med adalimumab godt tolerert.

5.2.4 Effekt

De statistiske beregningene gjort i denne studien bygger på alle tilgjengelige data for de 58 inkluderte pasientene. Det begrensede antallet pasienter samt et noe ufullstendig datamateriale, gjør at resultatene må tolkes med varsomhet.

Effekt av adalimumab vurderes utifra CRP, Hb, albumin, trombocytter, calprotectinverdier, kliniske indekser, subjektiv vurdering og klinisk behandlingsrespons. For CD-pasientene er korrelasjon mellom HBI og calprotectin, mellom HBI og CRP og mellom CRP og calprotectin også beregnet. Det var i tillegg ønskelig å vurdere effekten hos subgruppen av pasienter tidligere behandlet med infliximab. På grunn av UC-gruppens størrelse ble statistiske beregninger vedrørende tidligere behandling med infliximab kun gjort hos CD-pasienter.

I CD-gruppen ble det sett fall i CRP, men dette var ikke signifikant ($p=0,071$, tabell 8). I UC-gruppen var CRP-endringen ubetydelig. Utifra den fallende CRP-tendensen, kan den manglende signifikansen for CRP-endring hos CD-pasientene muligens skyldes et begrenset antall observasjoner.

Verken i CD-gruppen eller i UC-gruppen var det signifikante endringer av Hb, albumin og trombocytter. Imidlertid ble det sett et gjennomsnittlig fall av trombocytter (28,83) hos CD-pasienter ($p=0,051$, tabell 9).

Effektmålene CRP, Hb, albumin og trombocytter ble analysert utifra endringen mellom førverdien, målt ved behandlingsoppstart, og verdien målt 2-4 uker etter oppstart. Det er mulig at signifikans ville blitt observert dersom et annet intervall hadde vært valgt.

Calprotectin er en objektiv markør for intraluminal intestinal inflammasjon. Analysemetoden for calprotectin har i løpet av tiden studiet har pågått blitt endret. Tidligere analysemetoder målte ikke verdier over 1250 mg/kg. De senere årene har en ny metode gjort det mulig å fastsette eksakte verdier også over 1250 mg/kg. På grunn av dette ble det hensiktsmessig å inndelegge verdiene i fire grupper, slik at man lettere kan se hvordan pasientene fordeler seg i de ulike calprotectin-gruppene. For å kunne si noe om signifikant endring av calprotectinverdier, ble det imidlertid nødvendig å anvende absolutte tall. De angitte p-verdiene baserer seg derfor på absolutte calprotectinverdier.

For CD-pasienter var det ingen signifikante forskjeller etter 2, 4, 8 og 12 uker. Derimot var fallet av calprotectinverdier signifikant etter 6 måneder ($p=0,001$, tabell 10). Dette kan tyde på at pasienter må stå på behandlingen over lengre tid for å oppnå effekt. Endringen etter 6 måneder kan muligens også skyldes at en overvekt av pasientene, som danner grunnlaget for den statistiske analysen, har god effekt av adalimumab. Pasienter som har mindre effekt har trolig avsluttet behandlingen før dette tidspunktet, og er dermed ikke en del av grunnlaget for analysen. Det blir derfor et spørsmål om denne forskjellen kan tilskrives hele populasjonen, eller om forskjellen kun gjelder for en selektert populasjon. I UC-gruppen ble det ikke på noe tidspunkt sett signifikante endringer av calprotectinverdier. Det svingende forløpet ved IBD kan også være en faktor som påvirker calprotectinverdiene over tid, slik at en bedring i verdiene både kan skyldes effektiv behandling og naturlig sykdomsforløp.

Et signifikant fall i HBI etter 3 uker ble observert hos CD-pasientene ($p<0,001$, tabell 11), mens det i UC-gruppen absolutt ikke var noen forskjell i AI etter 3 uker ($p=1,000$, tabell 20).

76,5% av CD-pasientene rapporterte subjektiv effekt, mens 23,5% ikke opplevde effekt (tabell 12). I UC-gruppen var tilsvarende fordeling henholdsvis 57,1% og 42,9% (tabell 21). At en høyere prosentandel i CD-gruppen opplever effekt av adalimumab samsvarer med at CD-pasienter gjennomsnittlig får flere injeksjoner og står lengre på behandlingen enn tilfellet er for UC-pasienter (tabell 4 og 5).

I CD-gruppen ble det i tillegg utført statistiske beregninger på korrelasjoner mellom effektmål. Effekt av adalimumab ble også vurdert hos subgruppen av CD-pasienter som tidligere hadde fått behandling med infliximab. Det var ikke aktuelt å utføre tilsvarende beregninger i UC-gruppen på grunn av det svært begrensede pasientantallet i denne gruppen.

Korrelasjon mellom HBI endring og calprotectindifferanse, mellom HBI endring og CRP endring og mellom CRP endring og calprotectindifferanse ble analysert. Disse korrelasjonene viste seg å være forholdsvis svake og ingen var signifikante (tabell 13, 14 og 15).

Effekten av adalimumab hos subgruppen som tidligere hadde fått infliximab ble vurdert i forhold til CRP, calprotectin og HBI. I denne oppgaven presenteres kun sistnevnte, da dette er det eneste effektmålet med tilstrekkelig mengde data. Den gjennomsnittlige endringen av HBI var tilnærmet lik for gruppen tidligere behandlet med infliximab og gruppen som ikke var tidligere behandlet med infliximab (henholdsvis 2,62 og 2,86).

5.3 Konklusjon

Biologisk behandling med TNF α -hemmere representerer den siste utviklingen innen behandling hos pasienter med IBD, og har generelt vist god effekt på sykdomsforløpet. Denne typen behandling er imidlertid svært kostbar, og det blir derfor viktig å undersøke effekten av de ulike TNF α -hemmerne, slik at man velger det preparatet med best kost-nytteeffekt.

Kort oppsummert viser resultatene fra denne studien at effekten av adalimumab er noe usikker. Av objektive variabler er det kun endring av calprotectin etter 6 måneder hos CD-pasienter som er signifikant. Av øvrige parametre, viste endring av HBI etter 3 uker også signifikans. Flere CD-pasienter enn UC-pasienter rapporterte effekt. Resultatene kan tyde på at effekten av adalimumab er bedre hos pasienter med CD. Ingen alvorlige bivirkninger ble observert for noen av gruppene.

For sikrere å kunne fastslå effekten av adalimumab er det nødvendig å gjøre prospektive studier hvor både subjektive og objektive effektmål inngår, og et randomisert kontrollert studiedesign er å foretrekke. I en slik studie vil man bedre kunne kontrollere datainnhenting, og en sammenligning mellom intervensjonsgruppe og kontrollgruppe vil styrke reliabiliteten av resultatene.

6. Kildehenvisninger

1. Julián Panés, Fernando Comollón, Carlos Taxonera *et al*: Crohn's disease; A Review of Current Treatment with a Focus on Biologics. *Drugs* 2007; 67 (17): 2511-2537
2. W J Sandborn, S B Hanauer, P Rutgeerts *et al*: Adalimumab for maintenance treatment for Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56;1232-1239

3. Clara Abraham , M.D., and Judy H.Cho, MD.: Inflammatory Bowel Disease. The New England Journal of Medicine 2009; 361; 2066-2078
4. [Anonymous]: Norsk elektronisk legehåndbok. [Online]. Available from <http://www.legehandboka.no>.
5. Stud.med. Signe Larsen, professor Klausen Bendtzen & overlæge Ole Haagen Nielsen: Ekstraintestinale manifestationer ved inflammatorisk tarmsygdom
Ugeskr Læger 171/43; 3078-3083.
6. Stange EF, Travis SP, Vermeire S et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis.
Gut 2006;55:i1-i15 doi:10.1136/gut.2005.081950a
7. Baumgart DC, MacDonald JK, Feagan B: Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis
The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No: CD007216. DOI: 10.1002/14651858.CD007216.
8. Fernando S. Velayos, MD, MPH , and William J. Sandborn, MD: Positioning Biologic Therapy for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.
Current Gastroenterology Reports 2007;9:521-527
9. Hommes DW, Baert F, van Assche G, et al: A randomized controlled trial evaluating the ideal medical management for Crohn's disease (CD): top-down versus step-up strategies.
Gastroenterology 2006, 130:A108-A109.
10. D'Haens G, Hommes DW, Baert F, et al: A combined regimen of infliximab and azathioprine induces better endoscopic healing than the classic step-up therapy in newly diagnosed Crohn's.
Gastroenterology 2006, 130:A110.
11. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No: CD006792. DOI: 10.1002/14651858.CD006792.pub2.
12. Fardy J, MacIntosh D, Borgaonkar M, Gonsalves C. Antibiotics for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 1996, Issue 4. Art. No: CD000295. DOI: 10.1002/14651858.CD000295.
13. Kumar A, Pandya CJ, Barkun A, Abdollahi M, Richards RJ. Antibiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD007735. DOI: 10.1002/14651858.CD007735.
14. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD006634. DOI: 10.1002/14651858.CD006634.pub2
15. Ellen Scherl, MD., Gil Weitzman, MD., Paul Feuerstadt, MD: Crohn's and Colitis at the Crossroads
Uptdate 2006: Part 2. Redefining the Pyramid – A New Paradigm For 5- ASA Nonresponders.
Gastroenterology & Endoscopy News Special Edition, 2006: volume 4:31-36
16. Prefontaine E, MacDonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission of Crohn's disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub2.
17. El-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD007560. DOI: 10.1002/14651858.CD007560.pub2

18. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD006893. DOI: 10.1002/14651858. CD006893.
19. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005112. DOI: 10.1002/14651858. CD005112.pub2.
20. A. Oussalah, C. Lacleto, J.-B. Chevaux et al: Long- term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: A single-centre experience. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 28, 966-972
21. Edward V. Loftus, MD., Brian G. Feagan, M.D., Jean- Frédéric Colombel et al: Effects of Adalimumab Maintenance Therapy on Health-Related Quality of Life of Patients With Crohn's Disease: Patient-Reported Outcomes of the CHARM Trial
American Journal of Gastroenterology 2008;103:3132-3141
22. Jean-Frédéric Colombel, MD, William J. Sandborn, MD, Paul Rutgeerts, MD, PhD et al: Comparison of two Adalimumab Treatment Schedule Strategies for Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Results From the CHARM Trial.
The American Journal of Gastroenterology 2009;104:1170-1179
23. [Anonymous]: Felleskatalogen. [Online]. Available from: <http://www.felleskatalogen.no>. 2010.
24. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohns disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD006320. DOI: 10.1002/14651858.CD006320.pub3.
25. Timmer A, Jantschek G, Moser G, Motschall E, Preiss JC, Rücher G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD006913. DOI: 10.1002/14651858. CD006913.
26. McGrath J, McDonald JWD, MacDonald JK. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD004722. DOI: 10.1002/14651858. CD.004722.pub2.
27. Takayuki Yamamoto, Yasuki Maruyama et al: Mucosal inflammation in the terminal ileum of ulcerative colitis patients: Endoscopic findings and cytokine profiles.
Digestive and Liver Disease 40 (2008)253-259
28. Nicholas A. Boon, Nicki R. Colledge, Brian R. Walker, John A.A Hunter: *Davidson's Principles & Practice of Medicine* 20th Edition. Churchill Livingstone Elsevier 2006.
29. Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins: *Robbins Basic Pathology* 7th Edition. Saunders Elsevier 2003.